

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Oktober 2001 (18.10.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/77104 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 405/12,  
405/14, 491/10, 498/10, A61K 31/517, 31/47, C07D  
498/04, 413/14, A61P 35/00

SOLCA, Flavio [CH/AT]; Fimbingergasse 1/9, A-1230  
Wien (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/03694

(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim  
GmbH, CD Patents, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
31. März 2001 (31.03.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 17 539.2 8. April 2000 (08.04.2000) DE  
100 40 525.8 18. August 2000 (18.08.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
[DE/DE]; 55218 Ingelheim/Rhein (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIMMELSBACH,  
Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiber-  
ach (DE). LANGKOPF, Elke [DE/DE]; Schloss 3,  
88447 Warthausen (DE). JUNG, Birgit [DE/DE];  
Muehlstrasse 23, 55270 Schwabenheim (DE). BLECH,  
Stefan [DE/DE]; Müllerweg 9, 88447 Warthausen (DE).

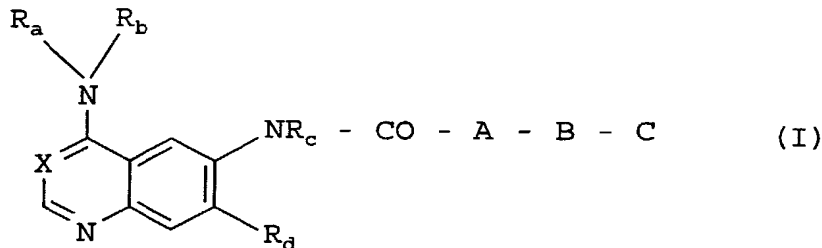
**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BICYCLIC HETEROCYLCES, MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS, THE USE THEREOF AND  
METHOD FOR PRODUCING THEM

(54) Bezeichnung: BICYCLISCHE HETEROCYCLLEN, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DE-  
REN VERWENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG



(57) Abstract: The invention relates to bicyclic heterocycles of the general formula (I), wherein  $R_a$  to  $R_d$ , A to C and X are defined as in claims 1 to 5. The invention further relates to the tautomers, stereoisomers and salts thereof, especially the physiologically salts with inorganic or organic acids or bases thereof, having valuable pharmacological properties, especially an inhibitory effect on tyrosine

kinase mediated signal transduction. The invention further relates to the use of said compounds for treating diseases, especially tumor diseases, diseases of the lungs and the respiratory tract, and to the production of said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel (I), in der  $R_a$  bis  $R_d$ , A bis C und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

WO 01/77104 A1



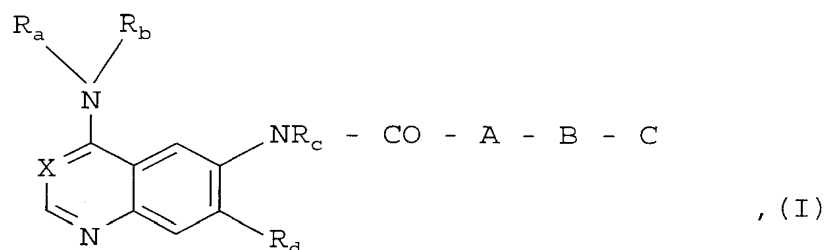
*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

- 1 -

Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren  
Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

---

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

R<sub>b</sub> eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> substituiert ist, wobei

- 2 -

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkoxy-, C<sub>2-5</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-5</sub>-Alkynylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine C<sub>3-5</sub>-Alkenyloxy- oder C<sub>3-5</sub>-Alkinyloxygruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

R<sub>1</sub> zusammen mit R<sub>2</sub>, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, eine -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-NH- oder -CH=N-NH-Gruppe und

R<sub>3</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe darstellen,

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

- 3 -

$R_d$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkoxy-,  $C_{4-7}$ -Cycloalkoxy- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-4}$ -alkoxygruppe,

eine  $C_{2-6}$ -Alkoxygruppe, die ab Position 2 durch eine Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-,  $C_{4-7}$ -Cycloalkoxy-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkoxy-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder 4- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten cyclischen Iminogruppen durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein können,

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranlylmethoxygruppe,

A eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe oder durch zwei Methylgruppen substituierte 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe oder durch zwei Methylgruppen substituierte 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe oder eine Ethinylengruppe,

B eine  $C_{1-6}$ -Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können, oder, falls B an ein Kohlenstoffatom der Gruppe C gebunden ist, auch eine Bindung,

C eine Pyrrolidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 2-Stellung durch eine Gruppe D ersetzt sind, in der

D eine gegebenenfalls durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituierte  $-CH_2-O-CO-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-O-CO-$ ,  $-CH_2-O-CO-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-O-CO-CH_2-$  oder  $-CH_2CH_2CH_2-O-CO-$ Brücke darstellt,

eine Pyrrolidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 3-Stellung durch eine Gruppe E ersetzt sind, in der

- 4 -

E eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte  
 -O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-, -O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,  
 -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-,  
 -O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-, -O-CO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- oder  
 -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-O-Brücke darstellt,

wobei R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe bedeutet,

eine Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen die beiden Wasserstoffatome in 2-Stellung durch eine Gruppe D ersetzt sind, wobei D wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen jeweils die beiden Wasserstoffatome in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe E ersetzt sind, wobei E wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperazino- oder 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-piperazinogruppe, in denen die beiden Wasserstoffatome in 2-Stellung oder in 3-Stellung des Piperazinorings durch eine Gruppe D ersetzt sind, wobei D wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen zwei vicinale Wasserstoffatome durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte  
 -O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-, -O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-,  
 -O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>- oder -O-CO-CH<sub>2</sub>-O-Brücke ersetzt sind, wobei R<sub>4</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist und die Heteroatome der vorstehend erwähnten Brücken nicht an die 2- oder 5-Stellung des Pyrrolidinrings und nicht an die 2- oder 6-Stellung des Piperidinrings gebunden sind,

eine Piperazino- oder 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-piperazinogruppe, in denen ein Wasserstoffatom in 2-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 3-Stellung des Piperazinorings durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-Brücke ersetzt sind,

- 5 -

eine Piperazinogruppe, in der ein Wasserstoffatom in 3-Stellung zusammen mit dem Wasserstoffatom in 4-Stellung durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte -CO-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt sind, wobei jeweils das linke Ende der vorstehend erwähnten Brücken an die 3-Stellung des Piperazinorings gebunden ist,

eine durch den Rest R<sub>5</sub> substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen

R<sub>5</sub> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-yl-, 2-Oxo-1,4-dioxan-yl- oder 2-Oxo-4-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-morpholin-ylgruppe darstellt,

eine in 3-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholinogruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, wobei die 2-Oxo-morpholinogruppe durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholinogruppe substituierte Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, wobei die 2-Oxo-morpholinogruppe durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine an einem Ringkohlenstoffatom durch R<sub>5</sub> substituierte 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-piperazino- oder 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-homopiperazinogruppe, in denen R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine in 4-Stellung durch den Rest R<sub>6</sub> substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen

R<sub>6</sub> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-4-yl- oder 2-Oxo-tetrahydropyran-5-yl-Gruppe darstellt,

- 6 -

eine in 3-Stellung durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO- oder R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-Gruppe substituierte Pyrrolidinogruppe, wobei R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO- oder R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-Gruppe substituierte Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine durch eine R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sub>6</sub>O-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sub>6</sub>S-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sub>6</sub>SO-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkyl- oder R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>-CO-Gruppe substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 3-Stellung durch eine R<sub>5</sub>-CO-NR<sub>4</sub>-, R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CONR<sub>4</sub>-, (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CONR<sub>4</sub>-, R<sub>6</sub>O-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CONR<sub>4</sub>-, R<sub>6</sub>S-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CONR<sub>4</sub>-, R<sub>6</sub>SO-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CONR<sub>4</sub>-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CONR<sub>4</sub>-, 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CONR<sub>4</sub>-, R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-Y- oder C<sub>2-4</sub>-Alkyl-Y-Gruppe substituierte Pyrrolidinogruppe, wobei der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil der C<sub>2-4</sub>-Alkyl-Y-Gruppe jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO- oder R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-Gruppe substituiert ist und der 2-Oxo-morpholiniteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, in denen

R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-imino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellt,

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine R<sub>5</sub>-CO-NR<sub>4</sub>-, R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CONR<sub>4</sub>-, (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CONR<sub>4</sub>-, R<sub>6</sub>O-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CONR<sub>4</sub>-, R<sub>6</sub>S-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CONR<sub>4</sub>-, R<sub>6</sub>SO-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CONR<sub>4</sub>-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CONR<sub>4</sub>-, 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CONR<sub>4</sub>-, R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-Y- oder C<sub>2-4</sub>-Alkyl-Y-Gruppe substituierte Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen Y wie vorstehend erwähnt de-



- 7 -

finiert ist, der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann und der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil der C<sub>2-4</sub>-Alkyl-Y-Gruppe jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO- oder R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-Gruppe substituiert ist, wobei R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine an einem Ringkohlenstoffatom durch eine R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sub>6</sub>O-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sub>6</sub>S-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sub>6</sub>SO-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkyl- oder R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>-CO-Gruppe substituierte 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-piperazino- oder 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-homopiperazinogruppe, in denen R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 4-Stellung durch eine R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sub>5</sub>-CO-, R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>O-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>S-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>SO-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO- oder R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 4-Stellung durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen die C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO- oder R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-Gruppe substituiert ist, wobei R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine durch eine 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine in 3-Stellung durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkyl-Y-Gruppe substituierte Pyrrolidinogruppe, in denen Y wie vorstehend erwähnt definiert ist und der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil der C<sub>2-4</sub>-Alkyl-Y-Gruppe jeweils ab Position 2 durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist,

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkyl-Y-Gruppe substituierte Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen Y wie vorstehend erwähnt definiert ist und der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil der C<sub>2-4</sub>-Alkyl-Y-Gruppe jeweils ab Position 2 durch eine gege-

- 8 -

benenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholino-gruppe substituiert ist,

eine an einem Ringkohlenstoffatom durch eine 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkyl-Gruppe substituierte 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-piperazino- oder 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-homopiperazinogruppe, in denen der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine in 4-Stellung durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholino-gruppe substituiert ist,

eine in 1-Stellung durch den Rest R<sub>6</sub>, durch eine R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sub>5</sub>-CO-, R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>O-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>S-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>SO-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO- oder 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Pyrrolidiny- oder Piperidinygruppe, in denen R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine in 1-Stellung durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyrrolidiny- oder Piperidinygruppe, in denen der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>- oder 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist, wobei R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine jeweils am Ringstickstoffatom durch den Rest R<sub>6</sub>, durch eine R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sub>5</sub>-CO-, R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>O-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-,

- 9 -

$R_6S-C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6SO-C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6SO_2-C_{1-4}$ -alkylen-CO- oder 2-Oxo-morpholino- $C_{1-4}$ -alkylen-CO-Gruppe substituierte Pyrrolidin-3-yl-NR<sub>4</sub>-, Piperidin-3-yl-NR<sub>4</sub>- oder Piperidin-4-yl-NR<sub>4</sub>-Gruppe, in denen R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine jeweils am Ringstickstoffatom durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyrrolidin-3-yl-NR<sub>4</sub>-, Piperidin-3-yl-NR<sub>4</sub>- oder Piperidin-4-yl-NR<sub>4</sub>-Gruppe, in denen der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>- oder 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist, wobei R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-NR<sub>4</sub>-Gruppe, in der R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder

eine C<sub>2-4</sub>-Alkyl-NR<sub>4</sub>-Gruppe, in denen der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>- oder 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist, wobei R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei

unter den vorstehend erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R' mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R' ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C<sub>1-2</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-2</sub>-Alkoxygruppe oder

zwei Reste R', sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine C<sub>3-4</sub>-Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen.

- 10 -

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Stickstoffatom,

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>b</sub> eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> substituiert ist, wobei

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Methylgruppe oder ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom und

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom darstellen,

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methoxy-, Ethoxy-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkoxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylmethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclohexyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuran-2-ylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-ylmethoxy-, Tetrahydropyran-2-ylmethoxy- oder Tetrahydropyran-4-ylmethoxygruppe,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine Methylen- oder Ethylengruppe oder, falls B an ein Kohlenstoffatom der Gruppe C gebunden ist, auch eine Bindung,

C eine Pyrrolidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 3-Stellung durch eine Gruppe E ersetzt sind, in der

E eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte

- 11 -

-O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-,  
-O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-, -O-CO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- oder  
-CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-O-Brücke darstellt,

wobei R<sub>4</sub> eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet,

eine Piperidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe E ersetzt sind, wobei E wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen zwei vicinale Wasserstoffatome durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte -O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-, -O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>- oder -O-CO-CH<sub>2</sub>-O-Brücke ersetzt sind, wobei R<sub>4</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist und die Heteroatome der vorstehend erwähnten Brücken nicht an die 2- oder 5-Stellung des Pyrrolidinringes und nicht an die 2- oder 6-Stellung des Piperidinringes gebunden sind,

eine Piperazinogruppe, in der ein Wasserstoffatom in 3-Stellung zusammen mit dem Wasserstoffatom in 4-Stellung durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte -CO-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt sind, wobei jeweils das linke Ende der vorstehend erwähnten Brücken an die 3-Stellung des Piperazinringes gebunden ist,

eine durch den Rest R<sub>5</sub> substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen

R<sub>5</sub> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuranyl-, 2-Oxo-1,4-dioxanyl- oder 2-Oxo-4-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-morpholinygruppe darstellt,

eine in 3-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholinogruppe substituierte Pyrrolidino-  
gruppe, wobei die 2-Oxo-morpholinogruppe durch eine oder zwei Methylgruppen  
substituiert sein kann,

- 12 -

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholinogruppe substituierte Piperidinogruppe, wobei die 2-Oxo-morpholinogruppe durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine in 4-Stellung durch den Rest  $R_6$  substituierte Piperazinogruppe, in der

$R_6$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe darstellt,

eine in 3-Stellung durch eine  $(R_4NR_6)-$ ,  $R_6O-$ ,  $R_6S-$ ,  $R_6SO-$  oder  $R_6SO_2-$ Gruppe substituierte Pyrrolidinogruppe, wobei  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine  $(R_4NR_6)-$ ,  $R_6O-$ ,  $R_6S-$ ,  $R_6SO-$  oder  $R_6SO_2-$ Gruppe substituierte Piperidinogruppe, wobei  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine durch eine  $(R_4NR_6)-C_{1-2}$ -alkyl-,  $HNR_6-CO-$  oder  $R_4NR_6-CO-$ Gruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, wobei  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 3-Stellung durch eine  $R_5-CO-NH-$  oder  $R_5-CO-NR_4-$ Gruppe substituierte Pyrrolidinogruppe, wobei  $R_4$  und  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine  $R_5-CO-NH-$  oder  $R_5-CO-NR_4-$ Gruppe substituierte Piperidinogruppe, wobei  $R_4$  und  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 4-Stellung durch eine  $R_5-C_{1-2}$ -alkyl-,  $R_5-CO-$ ,  $R_5-C_{1-2}$ -alkylen- $CO-$ ,  $(R_4NR_6)-C_{1-2}$ -alkylen- $CO-$ ,  $R_6O-C_{1-2}$ -alkylen- $CO-$ ,  $R_6S-C_{1-2}$ -alkylen- $CO-$ ,  $R_6SO-C_{1-2}$ -alkylen- $CO-$  oder  $R_6SO_2-C_{1-2}$ -alkylen- $CO-$ Gruppe substituierte Piperazinogruppe, in der  $R_4$  bis  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 13 -

eine in 4-Stellung durch eine C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe, in der die C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO- oder R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-Gruppe substituiert ist, wobei R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine durch eine 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazinogruppe, in der der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine in 4-Stellung durch eine C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe, in der der C<sub>2-3</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist,

eine in 1-Stellung durch den Rest R<sub>6</sub>, durch eine R<sub>5</sub>-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, R<sub>5</sub>-CO-, R<sub>5</sub>-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-, (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>O-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>S-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>SO-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO- oder 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperidinylgruppe, wobei R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine in 1-Stellung durch eine C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Piperidinylgruppe, in der der C<sub>2-3</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>- oder 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist, wobei R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine jeweils am Ringstickstoffatom durch den Rest R<sub>6</sub>, durch eine R<sub>5</sub>-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, R<sub>5</sub>-CO-, R<sub>5</sub>-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-, (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>O-C<sub>1-2</sub>-alkylen-CO-,

- 14 -

$R_6S-C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $R_6SO-C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $R_6SO_2-C_{1-2}$ -alkylen-CO- oder 2-Oxo-morpholino- $C_{1-2}$ -alkylen-CO-Gruppe substituierte Pyrrolidin-3-yl-NR<sub>4</sub>-, Piperidin-3-yl-NR<sub>4</sub>- oder Piperidin-4-yl-NR<sub>4</sub>-Gruppe, in denen R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholiniteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann, oder

eine jeweils am Ringstickstoffatom durch eine C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyrrolidin-3-yl-NR<sub>4</sub>-, Piperidin-3-yl-NR<sub>4</sub>- oder Piperidin-4-yl-NR<sub>4</sub>-Gruppe, in denen der C<sub>2-3</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>- oder 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist, wobei R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholiniteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Stickstoffatom,

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>b</sub> eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> substituiert ist, wobei

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Methylgruppe oder ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom und

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom darstellen,

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom,



- 15 -

R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methoxy-, Ethoxy-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkoxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylmethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclohexyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuran-2-ylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-ylmethoxy-, Tetrahydropyran-2-ylmethoxy- oder Tetrahydropyran-4-ylmethoxygruppe,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine Methylen- oder Ethylengruppe oder, falls B an ein Kohlenstoffatom der Gruppe C gebunden ist, auch eine Bindung,

C eine Piperidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 4-Stellung durch eine -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -O-CO-CH<sub>2</sub>-NCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -O-CO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt sind,

eine Piperazinogruppe, in der ein Wasserstoffatom in 3-Stellung zusammen mit dem Wasserstoffatom in 4-Stellung durch eine -CO-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt sind, wobei jeweils das linke Ende der vorstehenden Brücken an die 3-Stellung des Piperazinorings gebunden ist,

eine durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuranylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine Piperidinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholino- oder 2-Oxo-morpholinomethylgruppe substituiert ist, wobei der 2-Oxo-morpholinoteil jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidinogruppe, die in 4-Stellung durch eine CH<sub>3</sub>NR<sub>6</sub>- oder R<sub>6</sub>S-Gruppe substituiert ist, wobei

- 16 -

R<sub>6</sub> eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe darstellt,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuranylmethyl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuranylcarbonylgruppe substituiert ist,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine geradkettige C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist, wobei der C<sub>2-3</sub>-Alkylteil jeweils endständig durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-ylsulfenylgruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-yl-Gruppe, die in 1-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe substituiert ist, oder

eine Piperidin-4-yl-NCH<sub>3</sub>-Gruppe, die am Ringstickstoffatom durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuranylcarbonyl-Gruppe substituiert ist, bedeuten,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Stickstoffatom,

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>b</sub> eine 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> substituierte Phenylgruppe, wobei

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Methylgruppe oder ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom und

- 17 -

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom darstellen,

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methoxy-, Ethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethoxygruppe,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine Methylengruppe oder, falls B an ein Kohlenstoffatom der Gruppe C gebunden ist, auch eine Bindung,

C eine Piperidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 4-Stellung durch eine -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -O-CO-CH<sub>2</sub>-NCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -O-CO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt sind,

eine Piperazinogruppe, in der ein Wasserstoffatom in 3-Stellung zusammen mit dem Wasserstoffatom in 4-Stellung durch eine -CO-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt sind, wobei jeweils das linke Ende der vorstehenden Brücken an die 3-Stellung des Piperazinorings gebunden ist,

eine durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuranylggruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine Piperidinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholino- oder 2-Oxo-morpholinomethylgruppe substituiert ist, wobei der 2-Oxo-morpholinoteil jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidinogruppe, die in 4-Stellung durch eine  $\text{CH}_3\text{NR}_6$ - oder  $\text{R}_6\text{S}$ -Gruppe substituiert ist, wobei

$\text{R}_6$  eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe darstellt,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuranylmethyl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuranylcarbonylgruppe substituiert ist,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine [2-(2-Oxo-tetrahydrofuran-3-ylsulfenyl)ethyl]gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-yl-Gruppe, die in 1-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe substituiert ist, oder

eine Piperidin-4-yl- $\text{NCH}_3$ -Gruppe, die am Ringstickstoffatom durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuranylcarbonyl-Gruppe substituiert ist, bedeuten,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I seien beispielsweise folgende erwähnt:

(a) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(b) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(c) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(4-{2-[(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)sulfanyl]ethyl}-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- 19 -

(d) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(3-oxo-perhydro-pyrazino-[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(e) (S)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-{4-[(5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

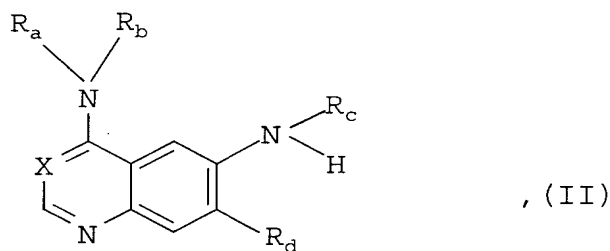
(f) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(1-oxo-perhydro-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

(g) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-{4-[(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)sulfanyl]-piperidin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

sowie deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub> und X wie eingangs erwähnt definiert sind,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 20 -

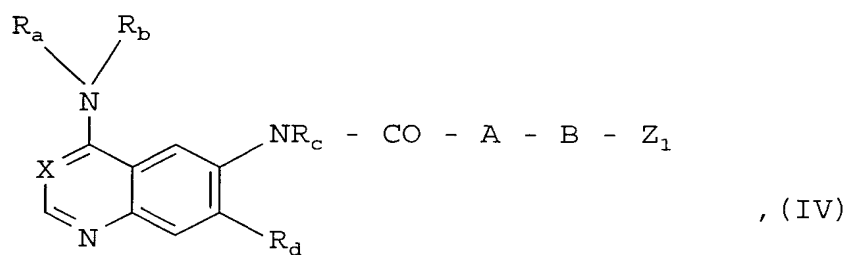


in der

A bis C wie eingangs erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol, Triphenyl-phosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat oder mit einem entsprechenden reaktionsfähigen Derivat wie einem entsprechenden Ester, Säurehalogenid oder -anhydrid gegebenenfalls unter Zusatz einer anorganischen oder organischen Base, vorzugsweise unter Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder 4-Dimethylamino-pyridin, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

b. Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 21 -

$R_a$  bis  $R_d$ , A, B und X wie eingangs erwähnt definiert sind und  $Z_1$  eine austauschbare Gruppe wie ein Halogenatom oder eine substituierte Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methylsulfinyl-, Propylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Benzylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Propylsulfonyl-, Phenylsulfonyl- oder Benzylsulfonylgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

G einen der für C eingangs erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Rest B verknüpft ist.

G kann jedoch auch eine durch Lactonisierung in einen der für C eingangs erwähnten Reste, die über ein Stickstoffatom mit dem Rest B verknüpft sind, überführbare Gruppe (z.B. eine entsprechend substituierte gamma- oder delta-Hydroxycarbonsäureester-Gruppe) darstellen.

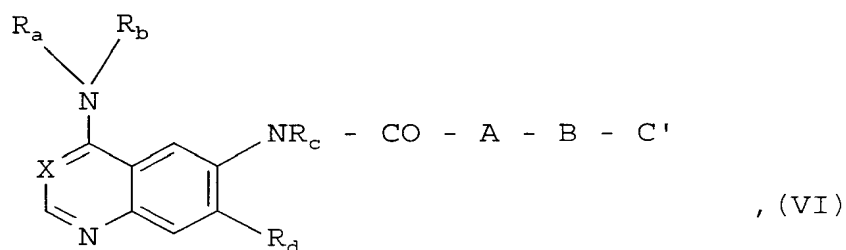
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkalihalogenid bei Temperaturen zwischen -20 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 100°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel V durchgeführt werden.

- 22 -

Stellt G eine durch Lactonisierung in einen der für C eingangs erwähnten Reste, die über ein Stickstoffatom mit dem Rest B verknüpft sind, überführbare Gruppe dar, so schließt sich gegebenenfalls die Cyclisierung zum entsprechenden Lacton an. Die Cyclisierung zum entsprechenden Lacton wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel wie Acetonitril, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Toluol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Trifluoressigsäure bei Temperaturen zwischen  $-10$  und  $120^{\circ}\text{C}$  durchgeführt.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der C eine der für C eingangs erwähnten Gruppen darstellt, die eine durch  $R_6$  oder durch eine  $R_5$ - $\text{C}_{1-4}$ -alkyl-Gruppe substituierte Imino- oder  $\text{HNR}_4$ -Gruppe enthält, wobei  $R_4$  bis  $R_6$  wie eingangs erwähnt definiert sind:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_d$ , A und B wie eingangs erwähnt definiert sind und

C' eine der für C eingangs erwähnten Gruppen darstellt, die eine entsprechende unsubstituierte Imino- oder  $\text{HNR}_4$ -Gruppe enthält, wobei  $R_4$  wie eingangs erwähnt definiert ist, darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel





- 23 -

in der

U den Rest  $R_6$  oder eine  $R_5$ - $C_{1-4}$ -alkyl-Gruppe bedeutet, wobei  $R_5$  und  $R_6$  wie eingangs erwähnt definiert sind, und

$Z_2$  eine austauschbare Gruppe wie ein Halogenatom oder eine substituierte Sulfonyloxygruppe, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methylsulfonyloxy-, Propylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder Benzylsulfonyloxygruppe, oder  $Z_2$  zusammen mit einem benachbarten Wasserstoffatom eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung, die mit einer Carbonylgruppe verbunden ist, bedeutet.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol oder Acetonitril und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder 2-Dimethylamino-pyridin bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

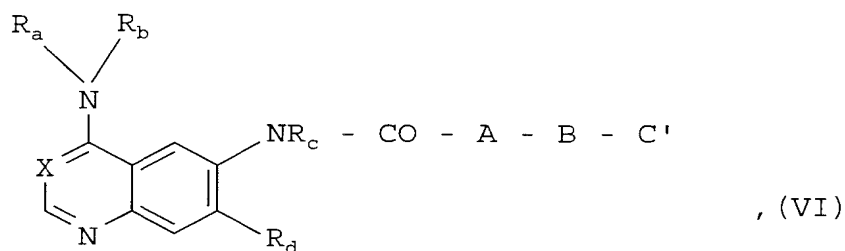
Bedeutet in einer Verbindung der allgemeinen Formel VII  $Z_2$  eine austauschbare Gruppe, so wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zweckmäßigerweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, oder

bedeutet in einer Verbindung der allgemeinen Formel VII  $Z_2$  zusammen mit einem benachbarten Wasserstoffatom eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung, die mit einer Carbonylgruppe verbunden ist, so wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei der Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

- 24 -

d. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der C eine der für C eingangs erwähnten Gruppen darstellt, die eine durch eine  $R_5CO-$ ,  $R_5-C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $(R_4NR_6)-C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6O-C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6S-C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6SO-C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6SO_2-C_{1-4}$ -alkylen-CO- oder 2-Oxo-morpholino- $C_{1-4}$ -alkylen-CO-Gruppe substituierte Imino- oder  $HNR_4$ -Gruppe enthält, wobei  $R_4$  bis  $R_6$  wie eingangs erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinteil durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_d$ , A und B wie eingangs erwähnt definiert sind und

C' eine der für C eingangs erwähnten Gruppen darstellt, die eine entsprechende unsubstituierte Imino- oder  $HNR_4$ -Gruppe enthält, wobei  $R_4$  wie eingangs erwähnt definiert ist, darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

W den Rest  $R_5$  oder eine  $R_5-C_{1-4}$ -alkyl-,  $(R_4NR_6)-C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6O-C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6S-C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6SO-C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6SO_2-C_{1-4}$ -alkyl- oder 2-Oxo-morpholino- $C_{1-4}$ -alkyl-Gruppe darstellt, in denen  $R_4$  bis  $R_6$  wie eingangs erwähnt definiert sind

und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol, Triphenyl-phosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder O-(Benzo-triazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat oder mit einem entsprechenden reaktionsfähigen Derivat wie einem entsprechenden Ester, Säurehalogenid oder -anhydrid gegebenenfalls unter Zusatz einer anorganischen oder organischen Base, vorzugsweise unter Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder 4-Dimethylamino-pyridin, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-,

Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Campher-

- 28 -

sulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis VIII sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XV).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Hemmung der EGF-R vermittelten Signalübertragung kann z.B. mit Zellen nachgewiesen werden, die humanen EGF-R exprimieren und deren Überleben und Proliferation von Stimulierung durch EGF bzw. TGF- $\alpha$  abhängt. Hier wurde eine Interleukin-3-(IL-3) abhängige Zelllinie murinen Ursprungs verwendet, die derart genetisch verändert wurde, daß sie funktionellen humanen EGF-R exprimiert. Die Proliferation dieser F/L-HERc genannten Zellen kann daher entweder durch murines

IL-3 oder durch EGF stimuliert werden (siehe von Rüden, T. et al. in EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) und Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988)).

Als Ausgangsmaterial für die F/L-HERc Zellen diente die Zelllinie FDC-P<sub>1</sub>, deren Herstellung von Dexter, T. M. et al. in J. Exp. Med. 152, 1036-1047 (1980) beschrieben wurde. Alternativ können aber auch andere Wachstumsfaktor-abhängige Zellen verwendet werden (siehe beispielsweise Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988), Shibuya, H. et al. in Cell 70, 57-67 (1992) und Alexander, W. S. et al. in EMBO J. 10, 3683-3691 (1991)). Zur Expression der humanen EGF-R cDNA (siehe Ullrich, A. et al. in Nature 309, 418-425 (1984)) wurden rekombinante Retroviren verwendet, wie in von Rüden, T. et al., EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) beschrieben, mit dem Unterschied, daß zur Expression der EGF-R cDNA der retrovirale Vektor LXS<sub>N</sub> (siehe Miller, A. D. et al. in BioTechniques 7, 980-990 (1989)) eingesetzt wurde und als Verpackungszelle die Linie GP+E86 (siehe Markowitz, D. et al. in J. Virol. 62, 1120-1124 (1988)) diente.

Der Test wurde wie folgt durchgeführt:

F/L-HERc Zellen wurden in RPMI/1640 Medium (BioWhittaker), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FCS, Boehringer Mannheim), 2 mM Glutamin (BioWhittaker), Standardantibiotika und 20 ng/ml humanem EGF (Promega), bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> kultiviert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden 1,5 x 10<sup>4</sup> Zellen pro Vertiefung in Triplikaten in 96-Loch-Platten in obigem Medium (200 µl) kultiviert, wobei die Proliferation der Zellen entweder mit EGF (20 ng/ml) oder murinem IL-3 stimuliert wurde. Als Quelle für IL-3 dienten Kulturüberstände der Zelllinie X63/0 mIL-3 (siehe Karasuyama, H. et al. in Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% betrug. Die Kulturen wurden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

- 30 -

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96<sup>TM</sup> AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wurde in Prozent der Kontrolle (F/LHERc Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC<sub>50</sub>), abgeleitet. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGF-ab- hängigen Prolife- ration IC <sub>50</sub> [nM]
1	0.05
2	0.60
4	3
4(3)	10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinasen hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose,



$\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.

Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome,

desweiteren zur Behandlung von Nasenpolypen sowie von Polypen des Gastrointestinaltraktes unterschiedlicher Genese wie z.B. villöse oder adenomatöse Polypen des Dickdarms, aber auch von Polypen bei familiärer Polyposis coli, bei Darmpolypen im Rahmen des Gardner-Syndroms, bei Polypen im gesamten Magen-Darm-Trakt bei Peutz-Jeghers-Syndrom, bei entzündlichen Pseudopolypen, bei juvenilen Polypen, bei Colitis cystica profunda und bei Pneumatosis cystoides intestinales.

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung von Nierenerkrankungen, insbesondere bei zystischen Veränderungen wie bei Zystennieren, zur Behandlung von Nierenzysten, die idiopathischer Genese sein können oder im Rahmen von Syndromen auftreten wie z.B. bei der tuberöser Sklerose, bei dem von-Hippel-Lindau-Syndrom, bei der Nephronophthisis und Markschwammniere sowie anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden, wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen etc..

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Ver-

bindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch, broncholytisch und/oder entzündungshemmend wirksamen Substanzen angewendet werden. Für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden oder entzündungshemmenden Substanzen gegeben werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

#### Herstellung der Ausgangsverbindungen:

##### Beispiel I

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-(piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

---

Zu 1.80 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin in 10 ml Methylenchlorid werden unter Eisbad-Kühlung 5 ml Trifluoressigsäure getropft. Nach einer Stunde wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Gemisch zur Trockne eingeeengt, der Kolbenrückstand zwischen 150 ml Methylenchlorid/Methanol (9:1) und 100 ml 1N Natronlauge verteilt. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit dem Lösungsmittelgemisch extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das bräunliche Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.32 g (88 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 511, 513 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) N-{2-[(2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl)sulfanyl]-ethyl}-piperazin x 2 Trifluoressigsäure  
(Das Reaktionsgemisch wird ohne wäßrige Aufarbeitung eingeeengt.)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.68 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

- 34 -

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(4-methylamino-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 537, 539 [M-H]<sup>-</sup>

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[3-(piperidin-4-yl)-1-oxo-2-propen-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 494, 496 [M-H]<sup>-</sup>

(4) Perhydro-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-on x 2 Trifluoressigsäure

(Das Reaktionsgemisch wird ohne wäßrige Aufarbeitung eingeengt.)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 157 [M+H]<sup>+</sup>

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[N-(piperidin-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 537, 539 [M-H]<sup>-</sup>

(6) Perhydro-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-1-on x 2 Trifluoressigsäure

(Das Reaktionsgemisch wird ohne wäßrige Aufarbeitung eingeengt.)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 157 [M+H]<sup>+</sup>

(7) 4-[(2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl)sulfanyl]-piperidin x 1 Trifluoressigsäure

(Das Reaktionsgemisch wird ohne wäßrige Aufarbeitung eingeengt.)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.57 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 202 [M+H]<sup>+</sup>

(8) 4-[(2-Oxo-6,6-dimethyl-morpholin-4-yl)methyl]-piperidin x Trifluoressigsäure  
(Das Ausgangsmaterial, 1-(tert. Butyloxycarbonyl)-4-[N-(ethoxycarbonylmethyl)-  
N-((2-hydroxy-2-methyl-propyl)-aminomethyl)]-piperidin, wird durch Umsetzung von  
1-(tert. Butyloxycarbonyl)-4-(methansulfonyloxymethyl)-piperidin mit  
N-(Ethoxycarbonylmethyl)-2-hydroxy-2-methyl-propylamin erhalten)  
Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 227 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel II

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(tert. butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

4.7 ml Oxalylchlorid werden bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus 4.51 g 4-Bromcrotonsäure in 100 ml Methylenchlorid getropft. Nach Zugabe von einem Tropfen N,N-Dimethylformamid wird das Reaktionsgemisch noch etwa 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Anschließend wird das Lösungsmittel vom entstandenen Säurechlorid im Vakuum abdestilliert. Zwischenzeitlich werden 7.00 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 10.2 ml Diisopropylethylamin in 250 ml Tetrahydrofuran in einem Eisbad auf 0°C abgekühlt. Das rohe Säurechlorid wird in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung innerhalb von 5 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten bei 0°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann wird eine Suspension aus 18.17 g Piperazin-1-carbonsäure-tert.butylester in 5 ml N,N-Dimethylformamid zugegeben. Nach weiteren 48 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Essigester extrahiert, die vereinten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (15:1 bis 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 5.2 g (44 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 609, 611 [M-H]<sup>-</sup>

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-[N-(tert.-butyloxycarbonyl)-N-methylamino]-piperidin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 637, 639 [M-H]<sup>-</sup>

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{N-[1-(tert.butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-N-methyl-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.39 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 637, 639 [M-H]<sup>-</sup>

### Beispiel III

#### 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

30.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin werden in einem Gemisch aus 900 ml Ethanol, 120 ml Eisessig und 300 ml Wasser suspendiert. Die Suspension wird unter Rückfluß erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Dann werden vorsichtig 17.24 g Eisenpulver portionsweise zugegeben, wobei das Reaktionsgemisch jeweils aufschäumt. Etwa 15 Minuten nach beendeter Zugabe fällt ein Niederschlag aus. Das Reaktionsgemisch wird noch weitere 15 Minuten gerührt und anschließend im Vakuum zu Trockne eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird in 1000 ml Methylenchlorid/Methanol (9:1) aufgenommen und mit 30 ml 33%iger wäßriger Ammoniaklösung versetzt. Der Eisenschlamm wird abfiltriert und mit Methylenchlorid:Methanol (9:1) nachgewaschen. Das braune Filtrat wird über eine Kieselgelpackung filtriert und zur Trockne eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird mit 60 ml Diethylether verrührt, abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 22.60 g (82 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 208°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 359, 361 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel IV4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin

Zu 47.07 ml Cyclopropylmethanol in 500 ml N,N-Dimethylformamid werden unter Eisbad-Kühlung portionsweise 66.66 g Kalium-tert.butylat gegeben, wobei die Temperatur 12°C nicht übersteigt. Das Reaktionsgemisch wird noch 30 Minuten im Kühlbad gerührt, dann werden portionsweise 50.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin zugegeben, wobei sich das Reaktionsgemisch tief rot färbt und die Temperatur auf maximal 15°C ansteigt. Anschließend wird das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch wird noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf 4000 ml Wasser gegossen und mit ca. 210 ml 2N Salzsäure neutralisiert. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und bei 40°C getrocknet. Ausbeute: 60.47 g Rohprodukt,

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 387, 389 [M-H]<sup>-</sup>

Beispiel V1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-{2-[(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)sulfanyl]-ethyl}-piperazin

Zu einer methanolischen Lösung aus 1.40 g Natrium-2-oxo-tetrahydrofuran-3-thiolat (hergestellt durch Behandeln von 3-[(Methylcarbonyl)sulfanyl]-tetrahydrofuran-2-on mit Natriummethylat in Methanol) werden 4.02 g 1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-[2-(methansulfonyloxy)-ethyl]-piperazin gelöst in Methylenchlorid gegeben. Anschließend werden 10 ml N,N-Dimethylformamid zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird 2.5 Stunden bei 50°C gerührt. Zur Aufarbeitung werden 100 ml Essigester zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das rote, ölige Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 3.50 g (96 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 329 [M-H]<sup>-</sup>

Beispiel VI3-(Piperidin-4-yl)-dihydro-furan-2-on

3.60 g 3-(1-Benzyl-piperidin-4-yliden)-dihydro-furan-2-on werden in 40 ml Methanol gelöst, mit 360 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Nachdem die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist, wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Es bleibt ein farbloses Öl zurück, welches ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.16 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (EI): m/z = 169 [M]<sup>+</sup>

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[N-(tert.-Butyloxycarbonylmethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-amino]-piperidin

Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels XIV (1)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 4:1:0,1)

(2) (*R*)-4-[N-(tert.-Butyloxycarbonylmethyl)-N-(2-hydroxypropyl)-amino]-piperidin

Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels XIV (2)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 273 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 4-Hydroxy-4-[N-methyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-aminomethyl]-piperidin

Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels XVI

R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 4:1:0,1)

Beispiel VII3-(1-Benzyl-piperidin-4-yliden)-dihydro-furan-2-on

Zu 4.40 g Natriumhydrid in 25 ml Toluol werden langsam 24.00 g (2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-phosphonsäurediethylester getropft. Dann werden 1-Benzyl-9-



- 39 -

piperidin-4-on zugegeben und das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die überstehende Lösung abdekantiert, mit Toluol verdünnt und mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (95:5) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 14.43 g (52 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.64 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 256 [M-H]<sup>-</sup>

#### Beispiel VIII

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({3-[1-(tert.butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-1-oxo-2-propen-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu 127 mg wasserfreiem Lithiumchlorid in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran unter Argon werden 1.61 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({[(diethoxyphosphoryl)methyl]carbonyl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin gegeben. Das Gemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird es im Eisbad auf 0°C abgekühlt und mit 0.45 ml 1,8-Diazabicyclo [5.4.0]undec-7-en versetzt. Nach weiteren 30 Minuten bei 0°C werden 690 mg 4-Formyl-1-(tert.butoxycarbonyl)-piperidin zugegeben. Man läßt das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Kolbenrückstand mit Essigester/Methanol (9:1) aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das ölige, braune Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 1.30 g (73 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (EI): m/z = 595, 597 [M]<sup>+</sup>

Beispiel IX

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({[(diethoxyphosphoryl)methyl]carbonyl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu 5.00 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin in 25 ml N,N-Dimethylformamid werden nacheinander 2.77 ml Triethylamin, 3.43 g Diethoxyphosphoryl-essigsäure und 5.62 g Benzotriazol-1-yl-N-tetramethyl-uronium-tetrafluoroborat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird es mit 250 ml Wasser versetzt und mit 250 ml Essigester/Methanol (10:1) extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird durch Verrühren mit Diethylether zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 7.00 g (94 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 186°C

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 535, 537 [M-H]<sup>-</sup>

Beispiel X

8-(tert.Butyloxycarbonyl)-perhydro-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-on

2.00 g 1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-3-hydroxymethyl-piperazin in 2.5 ml Acetonitril werden mit 500 mg p-Toluolsulfonsäuremonohydrat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt, bis die Umsetzung vollständig ist. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel X wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 8-(tert.Butyloxycarbonyl)-perhydro-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-1-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 257 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel XI

1-(tert-Butyloxycarbonyl)-4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-3-hydroxymethyl-piperazin und  
8-(tert-Butyloxycarbonyl)-perhydro-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-on

Zu 5.80 g 1-(tert-Butyloxycarbonyl)-3-hydroxymethyl-piperazin und 4.50 ml Triethylamin in 60 ml Acetonitril werden 3.90 ml Bromessigsäureethylester gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt, wobei laut Dünnschichtchromatographie zwei Produkte entstehen. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (97:3) chromatographiert. Man erhält die beiden folgenden Produkte als gelbliche Öle:

8-(tert-Butyloxycarbonyl)-perhydro-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-3-on

Ausbeute: 3.43 g (50 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

1-(tert-Butyloxycarbonyl)-4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-3-hydroxymethyl-piperazin

Aubeute: 2.08 g (26 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.58 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 303 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel XI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 8-(tert-Butyloxycarbonyl)-perhydro-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-1-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 257 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 1-(tert-Butyloxycarbonyl)-3-(ethoxycarbonyl)-4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (EI): m/z = 302 [M]<sup>+</sup>

Beispiel XII1-(tert. Butyloxycarbonyl)-3-hydroxymethyl-piperazin

Eine Suspension aus 900 mg Lithiumborhydrid in 20 ml Tetrahydrofuran wird tropfenweise mit einer Lösung aus 8.00 g 1-(tert. Butyloxycarbonyl)-3-ethoxycarbonyl-piperazin in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt und anschließend 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, mit 10%iger wäßriger Zitronensäurelösung auf pH 4 eingestellt und etwa 40 Minuten unter Eisbad-Kühlung gerührt. Anschließend wird das Gemisch mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und über Nacht stehengelassen. Am nächsten Morgen wird es mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es bleibt ein klares Öl zurück, welches langsam kristallisiert.

Ausbeute: 5.80 g (87 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.28 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 4:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 217 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel XIII1-(tert. Butyloxycarbonyl)-3-ethoxycarbonyl-piperazin

Zu 15.80 g 2-Ethoxycarbonyl-piperazin in 400 ml Ethanol werden unter Eisbad-Kühlung 21.80 g Pyrokohlensäure-di-*tert*.butylester gegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch 3 Stunden bei 0°C gerührt. Anschließend wird es eingeeengt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (95:5) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 24.30 g (94 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 281 [M+Na]<sup>+</sup>

Beispiel XIV1-tert.Butyloxycarbonyl-4-methylamino-piperidin

Zu 15.00 g 1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-piperidinon und 31.20 g Natriumacetat in 300 ml Tetrahydrofuran werden 25.50 g Methylaminhydrochlorid gegeben. Anschließend werden portionsweise 19.00 g Natriumtriacetoxyborhydrid zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und am nächsten Morgen eingeeengt. Der Rückstand wird zwischen 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und Methylenchlorid verteilt. Die wäßrige Phase wird mit 4 N Salzsäure etwa auf pH 11 eingestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei ein farbloses Öl zurückbleibt.

Ausbeute: 12.74 g (79 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.22 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konzentrierte wäßrige

Ammoniaklösung = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 215 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel XIV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-Benzoyloxycarbonyl-4-[N-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-amino]-piperidin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 393 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 9:1)

(2) (*R*)-1-Benzoyloxycarbonyl-4-[N-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-N-(2-hydroxypropyl)-amino]-piperidin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 407 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>f</sub>-Wert: 0.56 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 9:1)

Beispiel XV1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-[(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)sulfanyl]-piperidin

Zu 5.28 g 1-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-mercapto-piperidin in 20 ml N,N-Dimethylformamid werden unter Eisbad-Kühlung langsam 2.73 g Kalium-tert.butylat gegeben. Das Gemisch wird noch 30 Minuten unter Eisbad-Kühlung gerührt, dann wird eine Lösung aus 2.02 ml 3-Brom-dihydro-furan-2-on in 20 ml N,N-Dimethylformamid zutropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird es mit Eisessig neutralisiert und eingengt. Der Rückstand wird zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es bleiben 7.60 g eines orangebraunen Öls zurück, welches ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

R<sub>F</sub>-Wert: 0.32 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 2:3)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 300 [M-H]<sup>-</sup>

Beispiel XVI1-Benzoyloxycarbonyl-4-hydroxy-4-[N-methyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-aminomethyl]-piperidin

Eine Mischung aus 2,7 g Sarcosinethylester und 3,09 g 6-Benzoyloxycarbonyl-1-oxa-6-aza-spiro[2.5]octan in 20 ml Ethanol werden in einem Bombenrohr 6 Stunden auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen über Nacht wird eingengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 1,8 g (25% d. Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 365 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester= 1:1)

Herstellung der Endverbindungen:Beispiel 1

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu 608 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-[(piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin in 3.0 ml Tetrahydrofuran werden 0.42 ml Triethylamin gegeben. Das Gemisch wird im Eisbad abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung aus 215 mg 3-Brom-dihydro-furan-2-on in 1.0 ml Tetrahydrofuran versetzt und eine Stunde unter Kühlung gerührt. Anschließend wird das Eisbad entfernt und ca. 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird ohne weitere Aufarbeitung direkt über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (95:5 bis 90:10) als Laufmittel chromatographiert. Das schaumige Rohprodukt wird durch Verreiben mit wenig Diethylether zu Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 393 mg (56 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 130-131°C

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 593, 595 [M-H]<sup>-</sup>

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) (R)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-[(5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-piperazin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird ohne Lösungsmittel mit (R)-5-Mesyloxymethyl-2-oxo-tetrahydrofuran durchgeführt)

Schmelzpunkt: 145-150°C

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 607, 609 [M-H]<sup>-</sup>

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-N-methylamino]-piperidin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.22 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 7:3)

- 46 -

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 621, 623 [M-H]<sup>-</sup>

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{N-[1-(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl]-N-methyl-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.73 (Aluminiumoxid, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 621, 623 [M-H]<sup>-</sup>

## Beispiel 2

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu 500 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-(piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin in 2 ml Methanol werden 78 µl 2(5H)-Furanon gegeben. Das Reaktionsgemisch wird etwa 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (95:5 bis 90:10) als Laufmittel gereinigt. Das erhaltene Produkt wird aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 170 mg (29 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 593, 595 [M-H]<sup>-</sup>

Analog Beispiel 2 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({3-[1-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperidin-4-yl]-1-oxo-2-propen-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 138°C

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 578, 580 [M-H]<sup>-</sup>



Beispiel 3

(S)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-[(5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu 500 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin in 3 ml N,N-Dimethylformamid werden 130 mg (S)-5-Oxo-tetrahydrofuran-2-carbonsäure, 0.21 ml Triethylamin und 321 mg Benzotriazol-1-yl-N-tetramethyl-uronium-tetrafluoroborat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird etwa 48 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend werden 20 ml Wasser zugegeben, wobei sich ein schmieriger Niederschlag bildet. Dieser wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (95:5 bis 90:10) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 330 mg (54 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 155-157°C

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 621, 623 [M-H]<sup>-</sup>

Analog Beispiel 3 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(N-{1-[(S)-5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl]carbonyl]-piperidin-4-yl}-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.36 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konzentrierte, wäßrige

Ammoniaklösung = 9:1:0.2)

Massenspektrum (EI): m/z = 650, 652 [M]<sup>+</sup>

Beispiel 4

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(4-{2-[(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)sulfanyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

0.67 ml Oxalylchlorid werden bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus 644 mg 4-Bromcrotonsäure in 15 ml Methylenchlorid getropft. Nach Zugabe von einem

- 48 -

Tropfen N,N-Dimethylformamid wird das Reaktionsgemisch noch etwa eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Anschließend wird das Lösungsmittel vom entstandenen Säurechlorid im Vakuum abdestilliert.

Zwischenzeitlich werden 1.00 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 8.0 ml Diisopropylethylamin in 30 ml Tetrahydrofuran in einem Eisbad auf 0°C abgekühlt. Das rohe Säurechlorid wird in 10 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung innerhalb von 5 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird noch eine Stunde bei 0°C und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Suspension aus 4.35 N-{2-[(2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl)sulfanyl]-ethyl}-piperazin in 5 ml Methylenchlorid zugegeben und das Ganze weitere 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und der Kolbenrückstand über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (95:5 bis 90:10) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 20 mg (1 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.32 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 653, 655 [M-H]<sup>-</sup>

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.17 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 592, 594 [M-H]<sup>-</sup>

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(3-oxo-2-oxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(Das eingesetzte 2-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decan-3-on wird aus 8-Benzyl-2-oxa-8-aza-spiro[4.5]decan-3-on durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe erhalten)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (EI): m/z = 579, 581 [M]<sup>+</sup>

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-(3-oxo-perhydro-pyrazino-[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin  
R<sub>F</sub>-Wert: 0.19 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)  
Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 579, 581 [M-H]<sup>-</sup>

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-(1-oxo-2-oxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin  
R<sub>F</sub>-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)  
Massenspektrum (EI): m/z = 579, 581 [M]<sup>+</sup>

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-(1-oxo-perhydro-pyrazino-[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin  
R<sub>F</sub>-Wert: 0.21 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)  
Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 579, 581 [M-H]<sup>-</sup>

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-[(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)sulfanyl]-piperidin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin  
R<sub>F</sub>-Wert: 0.23 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)  
Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 624, 626 [M-H]<sup>-</sup>

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-[(2-oxo-6,6-dimethyl-morpholin-4-yl)methyl]-piperidin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin  
R<sub>F</sub>-Wert: 0.48 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wäßriger Ammoniak = 9:1:0.2)  
Massenspektrum (ESI<sup>-</sup>): m/z = 649, 651 [M-H]<sup>-</sup>

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin  
hergestellt durch Lactonisierung des Zwischenproduktes (4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-[N-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, Schmelzpunkt 114-117°C (unter Aufschäumen), R<sub>F</sub>-Wert: 0,46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol =

- 50 -

9:1)) in Gegenwart von 5 Äquivalenten Trifluoressigsäure in Acetonitril unter Rückfluß

Schmelzpunkt: ab 140°C (unter Aufschäumen)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 609, 611 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0,26 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 4:1)

(9) (*R*)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin  
hergestellt durch Lactonisierung des Zwischenproduktes ((*R*)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-[N-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-N-(2-hydroxypropyl)-amino]-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, Schmelzpunkt: ab 115°C (unter Aufschäumen); R<sub>F</sub>-Wert: 0,53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)) in Gegenwart von 5 Äquivalenten Trifluoressigsäure in Acetonitril unter Rückfluß

Schmelzpunkt: ab 126°C (unter Aufschäumen)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 623, 625 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0,29 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 4:1)

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(4-methyl-2-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undec-9-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin  
Schmelzpunkt: 125-130°C (unter Aufschäumen)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 609, 611 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0,46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-3-oxa-9-aza-spiro[5.5]undec-9-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 592, 594 [M+H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0,24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Das Ausgangsmaterial 2-Oxo-3-oxa-9-aza-spiro[5.5]undecan wird wie folgt dargestellt:

(a) 4,4-Bis-(2-hydroxyethyl)-piperidin

- 51 -

hergestellt durch katalytische Hydrierung von 1-Benzyl-4,4-bis-(2-hydroxyethyl)-piperidin in Ethanol in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle (10% Pd)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 174 [M+H]<sup>+</sup>

(b) 1-Benzyloxycarbonyl-4,4-bis-(2-hydroxyethyl)-piperidin

hergestellt durch Umsetzung von 4,4-Bis-(2-hydroxyethyl)-piperidin mit Chlor-ameisensäure-benzylester in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Triethylamin  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,32 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(c) 9-Benzyloxycarbonyl-2-oxo-3-oxa-9-aza-spiro[5.5]undecan

hergestellt durch Umsetzung von 1-Benzyloxycarbonyl-4,4-bis-(2-hydroxyethyl)-piperidin mit 4-Methylmorpholin-N-oxid in Methylenchlorid/Acetonitril in Gegenwart von Tetrapropylammonium-perruthenat und pulverisiertem Molekularsieb

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 302 [M+H]<sup>+</sup>

(d) 2-Oxo-3-oxa-9-aza-spiro[5.5]undecan

hergestellt durch katalytische Hydrierung von

9-Benzyloxycarbonyl-2-oxo-3-oxa-9-aza-spiro[5.5]undecan

in Ethanol in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle (10% Pd)

(das Produkt muß gleich nach dem schonenden Einengen weiter umgesetzt werden)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 170 [M+H]<sup>+</sup>

Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(7-oxo-6-oxa-2,9-diaza-spiro[4.5]dec-2-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(7-oxo-6,9-dioxa-2-aza-spiro[4.5]dec-2-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(3-oxo-2-oxa-7-aza-spiro[4.4]non-7-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-1,4-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undec-9-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-4-methyl-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undec-9-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-1-oxa-9-aza-spiro[5.5]undec-9-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(3-oxo-1,4-dioxa-9-aza-spiro[5.5]undec-9-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(4-oxo-perhydro-furo[3.4-b]pyrrol-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(6-oxo-perhydro-furo[3.4-b]pyrrol-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-perhydro-furo[2,3-c]pyrrol-5-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-4-methyl-perhydro-pyrrolo-[3,4-b][1.4]oxazin-6-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(2-oxo-perhydro-[1.4]dioxino[2,3-c]pyrrol-6-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

- (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(2-oxo-4-methyl-morpholin-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(2-oxo-4-methyl-morpholin-6-yl)-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[3-(2-oxo-6,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(2-oxo-6,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-[(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-piperidin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(4-{2-[(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)oxy]ethyl}-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (20) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(4-{[(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)oxy]acetyl}-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (21) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(4-{[(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)sulfonyl]acetyl}-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (22) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-[2-(2-oxo-6,6-dimethyl-morpholin-4-yl)ethyl]-piperazin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (23) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-[(2-oxo-6,6-dimethyl-morpholin-4-yl)acetyl]-piperazin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

- 54 -

(24) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-[(2-oxo-6,6-dimethyl-morpholin-4-yl)methyl]-piperidin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(25) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(N-{1-[(5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl)carbonyl]-piperidin-4-yl}-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-[(5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl)carbonylamino]-piperidin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(27) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(4-{N-[(5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(3-oxo-perhydro-pyrazino-[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutylmethoxy-chinazolin

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(3-oxo-perhydro-pyrazino-[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(3-oxo-perhydro-pyrazino-[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin

(31) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(3-oxo-perhydro-pyrazino-[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin

(32) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(3-oxo-perhydro-pyrazino-[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclohexyloxy-chinazolin



- 55 -

(33) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(3-oxo-perhydro-pyrazino-[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-chinazolin

(34) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(3-oxo-perhydro-pyrazino-[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[2-(cyclobutyloxy)ethoxy]-chinazolin

(35) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-(3-oxo-perhydro-pyrazino-[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[2-(cyclopropylmethoxy)ethoxy]-chinazolin

(36) (R)-4-[(1-Phenylethyl)amino]-6-{[4-(3-oxo-perhydro-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-chinazolin

(37) (R)-4-[(1-Phenylethyl)amino]-6-{[4-(3-oxo-perhydro-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin

(38) (R)-4-[(1-Phenylethyl)amino]-6-{[4-(3-oxo-perhydro-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinazolin

(39) (R)-4-[(1-Phenylethyl)amino]-6-{[4-(3-oxo-perhydro-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[2-(methoxy)ethoxy]-chinazolin

(40) (R)-4-[(1-Phenylethyl)amino]-6-{[4-(3-oxo-perhydro-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[3-(methoxy)propyloxy]-chinazolin

(41) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-methoxy-chinazolin

(42) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

- 56 -

(43) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-chinazolin

(44) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-methoxy-chinazolin

(45) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(46) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[4-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-chinazolin

(47) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-(2-oxo-3-oxa-9-aza-spiro[5.5]undec-9-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-methoxy-chinazolin

(48) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-(2-oxo-3-oxa-9-aza-spiro[5.5]undec-9-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(49) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(2-oxo-3-oxa-9-aza-spiro[5.5]undec-9-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-chinazolin

(50) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-(4-methyl-2-oxo-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undec-9-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-methoxy-chinazolin

(51) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(4-methyl-2-oxo-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undec-9-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-chinazolin

(52) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-[(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)sulfanyl]-piperidin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

- 57 -

(53) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-[(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)sulfanyl]-piperidin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-[(tetrahydropyran-4-yl)methoxy]-chinazolin

### Beispiel 5

#### Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

#### Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 6Tabletten mit 100 mg WirksubstanzZusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette  
und einseitiger Teilerbe.

Beispiel 7Tabletten mit 150 mg WirksubstanzZusammensetzung:

## 1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

- 60 -

Beispiel 8Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff		150,0 mg
Maisstärke getr.	ca.	180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca.	87,0 mg
Magnesiumstearat		<u>3,0 mg</u>
	ca.	420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 9Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550,0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 10Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 11Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

## Zusammensetzung:

Wirkstoff	10,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 12Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

## Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.



Beispiel 13Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Lactose für Inhalationszwecke	<u>15,0 mg</u>
	20,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

Kapselgewicht: 70,0 mg

Kapselgröße: 3

Beispiel 14Inhalationslösung für Handvernebler mit 2,5 mg Wirksubstanz

1 Hub enthält:

Wirksubstanz	2,500 mg
Benzalkoniumchlorid	0,001 mg
1N-Salzsäure q.s.	
Ethanol/Wasser (50/50)	ad 15,000 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte

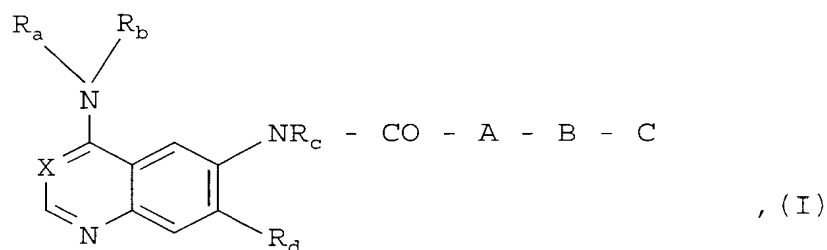
- 64 -

Lösung wird filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

Füllmasse des Behälters: 4,5 g

Patentansprüche

## 1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

R<sub>b</sub> eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> substituiert ist, wobei

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkoxy-, C<sub>2-5</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-5</sub>-Alkinylgruppe,

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine C<sub>3-5</sub>-Alkenyloxy- oder C<sub>3-5</sub>-Alkinyloxygruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

- 66 -

eine C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

R<sub>1</sub> zusammen mit R<sub>2</sub>, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, eine -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-NH- oder -CH=N-NH-Gruppe und

R<sub>3</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe darstellen,

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxy- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-4</sub>-alkoxygruppe,

eine C<sub>2-6</sub>-Alkoxygruppe, die ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkoxy-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten cyclischen Iminogruppen durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,

- 67 -

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe,

A eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe oder durch zwei Methylgruppen substituierte 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe oder durch zwei Methylgruppen substituierte 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe oder eine Ethinylengruppe,

B eine C<sub>1-6</sub>-Alkylengruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können, oder, falls B an ein Kohlenstoffatom der Gruppe C gebunden ist, auch eine Bindung,

C eine Pyrrolidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 2-Stellung durch eine Gruppe D ersetzt sind, in der

D eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-Brücke darstellt,

eine Pyrrolidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 3-Stellung durch eine Gruppe E ersetzt sind, in der

E eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte -O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-, -O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-, -O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-, -O-CO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-O-Brücke darstellt,

wobei R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe bedeutet,

eine Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen die beiden Wasserstoffatome in 2-Stellung durch eine Gruppe D ersetzt sind, wobei D wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen jeweils die beiden Wasserstoffatome in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe E ersetzt sind, wobei E wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperazino- oder 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-piperazinogruppe, in denen die beiden Wasserstoffatome in 2-Stellung oder in 3-Stellung des Piperazinorings durch eine Gruppe D ersetzt sind, wobei D wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen zwei vicinale Wasserstoffatome durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte -O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-, -O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-, -O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>- oder -O-CO-CH<sub>2</sub>-O-Brücke ersetzt sind, wobei R<sub>4</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist und die Heteroatome der vorstehend erwähnten Brücken nicht an die 2- oder 5-Stellung des Pyrrolidinrings und nicht an die 2- oder 6-Stellung des Piperidinrings gebunden sind,

eine Piperazino- oder 4-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-piperazinogruppe, in denen ein Wasserstoffatom in 2-Stellung zusammen mit einem Wasserstoffatom in 3-Stellung des Piperazinorings durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-Brücke ersetzt sind,

eine Piperazinogruppe, in der ein Wasserstoffatom in 3-Stellung zusammen mit dem Wasserstoffatom in 4-Stellung durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte -CO-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt sind, wobei jeweils das linke Ende der vorstehend erwähnten Brücken an die 3-Stellung des Piperazinorings gebunden ist,

eine durch den Rest  $R_5$  substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen

$R_5$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-yl-, 2-Oxo-1,4-dioxan-yl- oder 2-Oxo-4-( $C_{1-4}$ -alkyl)-morpholin-ylgruppe darstellt,

eine in 3-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholinogruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, wobei die 2-Oxo-morpholinogruppe durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholinogruppe substituierte Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, wobei die 2-Oxo-morpholinogruppe durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine an einem Ringkohlenstoffatom durch  $R_5$  substituierte 4-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperazino- oder 4-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-homopiperazinogruppe, in denen  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine in 4-Stellung durch den Rest  $R_6$  substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen

$R_6$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-4-yl- oder 2-Oxo-tetrahydropyran-5-yl-Gruppe darstellt,

eine in 3-Stellung durch eine ( $R_4NR_6$ )-,  $R_6O$ -,  $R_6S$ -,  $R_6SO$ - oder  $R_6SO_2$ -Gruppe substituierte Pyrrolidinogruppe, wobei  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 70 -

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine  $(R_4NR_6)-$ ,  $R_6O-$ ,  $R_6S-$ ,  $R_6SO-$  oder  $R_6SO_2-$ Gruppe substituierte Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine durch eine  $R_5-C_{1-4}$ -alkyl-,  $(R_4NR_6)-C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6O-C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6S-C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6SO-C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6SO_2-C_{1-4}$ -alkyl- oder  $R_4NR_6-CO$ -Gruppe substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen  $R_4$  bis  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 3-Stellung durch eine  $R_5-CO-NR_4-$ ,  $R_5-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $(R_4NR_6)-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_6O-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_6S-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_6SO-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_6SO_2-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ , 2-Oxo-morpholino- $C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_5-C_{1-4}$ -alkylen-Y- oder  $C_{2-4}$ -Alkyl-Y-Gruppe substituierte Pyrrolidinogruppe, wobei der  $C_{2-4}$ -Alkylteil der  $C_{2-4}$ -Alkyl-Y-Gruppe jeweils ab Position 2 durch eine  $(R_4NR_6)-$ ,  $R_6O-$ ,  $R_6S-$ ,  $R_6SO-$  oder  $R_6SO_2-$ Gruppe substituiert ist und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, in denen

$R_4$  bis  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind und

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-imino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellt,

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine  $R_5-CO-NR_4-$ ,  $R_5-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $(R_4NR_6)-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_6O-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_6S-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_6SO-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_6SO_2-C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ , 2-Oxo-morpholino- $C_{1-4}$ -alkylen- $CONR_4-$ ,  $R_5-C_{1-4}$ -alkylen-Y- oder  $C_{2-4}$ -Alkyl-Y-Gruppe substituierte Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen Y wie vorstehend erwähnt definiert ist, der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann und der  $C_{2-4}$ -Alkylteil der  $C_{2-4}$ -Alkyl-Y-Gruppe jeweils ab Position 2 durch eine  $(R_4NR_6)-$ ,  $R_6O-$ ,  $R_6S-$ ,  $R_6SO-$  oder  $R_6SO_2-$ Gruppe substituiert ist, wobei  $R_4$  bis  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,



- 71 -

eine an einem Ringkohlenstoffatom durch eine  $R_5$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $(R_4NR_6)$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6O$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6S$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6SO$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6SO_2$ - $C_{1-4}$ -alkyl- oder  $R_4NR_6$ -CO-Gruppe substituierte 4-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperazino- oder 4-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-homopiperazinogruppe, in denen  $R_4$  bis  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 4-Stellung durch eine  $R_5$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_5$ -CO-,  $R_5$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $(R_4NR_6)$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6O$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6S$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6SO$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO- oder  $R_6SO_2$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen  $R_4$  bis  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 4-Stellung durch eine  $C_{2-4}$ -Alkylgruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen die  $C_{2-4}$ -Alkylgruppe jeweils ab Position 2 durch eine  $(R_4NR_6)$ -,  $R_6O$ -,  $R_6S$ -,  $R_6SO$ - oder  $R_6SO_2$ -Gruppe substituiert ist, wobei  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine durch eine 2-Oxo-morpholino- $C_{1-4}$ -alkylgruppe substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine in 3-Stellung durch eine  $C_{2-4}$ -Alkyl-Y-Gruppe substituierte Pyrrolidinogruppe, in denen Y wie vorstehend erwähnt definiert ist und der  $C_{2-4}$ -Alkylteil der  $C_{2-4}$ -Alkyl-Y-Gruppe jeweils ab Position 2 durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist,

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine  $C_{2-4}$ -Alkyl-Y-Gruppe substituierte Piperidino- oder Hexahydroazepinogruppe, in denen Y wie vorstehend erwähnt definiert ist und der  $C_{2-4}$ -Alkylteil der  $C_{2-4}$ -Alkyl-Y-Gruppe jeweils ab Position 2 durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist,

eine an einem Ringkohlenstoffatom durch eine 2-Oxo-morpholino- $C_{1-4}$ -alkyl-Gruppe substituierte 4-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperazino- oder 4-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-homopiperazinogruppe, in

denen der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine in 4-Stellung durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist,

eine in 1-Stellung durch den Rest R<sub>6</sub>, durch eine R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sub>5</sub>-CO-, R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>O-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>S-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>SO-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO- oder 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Pyrrolidinyl- oder Piperidinylgruppe, in denen R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine in 1-Stellung durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyrrolidinyl- oder Piperidinylgruppe, in denen der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>- oder 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist, wobei R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine jeweils am Ringstickstoffatom durch den Rest R<sub>6</sub>, durch eine R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, R<sub>5</sub>-CO-, R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>O-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>S-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>SO-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO- oder 2-Oxo-morpholino-C<sub>1-4</sub>-alkylen-CO-Gruppe substituierte Pyrrolidin-3-yl-NR<sub>4</sub>-, Piperidin-3-yl-NR<sub>4</sub>- oder Piperidin-4-yl-NR<sub>4</sub>-Gruppe, in denen R<sub>4</sub> bis R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

- 73 -

eine jeweils am Ringstickstoffatom durch eine C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyrrolidin-3-yl-NR<sub>4</sub>-, Piperidin-3-yl-NR<sub>4</sub>- oder Piperidin-4-yl-NR<sub>4</sub>-Gruppe, in denen der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>- oder 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist, wobei R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine R<sub>5</sub>-C<sub>1-4</sub>-alkylen-NR<sub>4</sub>-Gruppe, in der R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind, oder

eine C<sub>2-4</sub>-Alkyl-NR<sub>4</sub>-Gruppe, in denen der C<sub>2-4</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>- oder 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist, wobei R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei C<sub>1-2</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, bedeuten,

wobei unter den vorstehend erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R' mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R' ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C<sub>1-2</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C<sub>1-2</sub>-Alkoxygruppe oder

zwei Reste R', sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine C<sub>3-4</sub>-Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Stickstoffatom,

- 74 -

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>b</sub> eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> substituiert ist, wobei

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Methylgruppe oder ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom und

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom darstellen,

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methoxy-, Ethoxy-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkoxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylmethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclohexyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuran-2-ylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-ylmethoxy-, Tetrahydropyran-2-ylmethoxy- oder Tetrahydropyran-4-ylmethoxygruppe,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine Methylen- oder Ethylengruppe oder, falls B an ein Kohlenstoffatom der Gruppe C gebunden ist, auch eine Bindung,

C eine Pyrrolidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 3-Stellung durch eine Gruppe E ersetzt sind, in der

E eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte  
-O-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-,  
-O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>-, -O-CO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- oder  
-CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-O-Brücke darstellt,

- 75 -

wobei  $R_4$  eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet,

eine Piperidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Gruppe E ersetzt sind, wobei E wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen zwei vicinale Wasserstoffatome durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte -O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-, -O-CO-CH<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>- oder -O-CO-CH<sub>2</sub>-O-Brücke ersetzt sind, wobei  $R_4$  wie vorstehend erwähnt definiert ist und die Heteroatome der vorstehend erwähnten Brücken nicht an die 2- oder 5-Stellung des Pyrrolidinringes und nicht an die 2- oder 6-Stellung des Piperidinorings gebunden sind,

eine Piperazinogruppe, in der ein Wasserstoffatom in 3-Stellung zusammen mit dem Wasserstoffatom in 4-Stellung durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte -CO-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt sind, wobei jeweils das linke Ende der vorstehend erwähnten Brücken an die 3-Stellung des Piperazinorings gebunden ist,

eine durch den Rest  $R_5$  substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen

$R_5$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuranyl-, 2-Oxo-1,4-dioxanyl- oder 2-Oxo-4-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-morpholinygruppe darstellt,

eine in 3-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholinogruppe substituierte Pyrrolidino-  
gruppe, wobei die 2-Oxo-morpholinogruppe durch eine oder zwei Methylgruppen  
substituiert sein kann,

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholinogruppe substituierte  
Piperidinogruppe, wobei die 2-Oxo-morpholinogruppe durch eine oder zwei  
Methylgruppen substituiert sein kann,

- 76 -

eine in 4-Stellung durch den Rest  $R_6$  substituierte Piperazinogruppe, in der

$R_6$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe darstellt,

eine in 3-Stellung durch eine  $(R_4NR_6)$ -,  $R_6O$ -,  $R_6S$ -,  $R_6SO$ - oder  $R_6SO_2$ -Gruppe substituierte Pyrrolidinogruppe, wobei  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine  $(R_4NR_6)$ -,  $R_6O$ -,  $R_6S$ -,  $R_6SO$ - oder  $R_6SO_2$ -Gruppe substituierte Piperidinogruppe, wobei  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine durch eine  $(R_4NR_6)$ - $C_{1-2}$ -alkyl-,  $HNR_6$ -CO- oder  $R_4NR_6$ -CO-Gruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, wobei  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 3-Stellung durch eine  $R_5$ -CO-NH- oder  $R_5$ -CO-NR<sub>4</sub>-Gruppe substituierte Pyrrolidinogruppe, wobei  $R_4$  und  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 3- oder 4-Stellung durch eine  $R_5$ -CO-NH- oder  $R_5$ -CO-NR<sub>4</sub>-Gruppe substituierte Piperidinogruppe, wobei  $R_4$  und  $R_5$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 4-Stellung durch eine  $R_5$ - $C_{1-2}$ -alkyl-,  $R_5$ -CO-,  $R_5$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $(R_4NR_6)$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $R_6O$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $R_6S$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $R_6SO$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO- oder  $R_6SO_2$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazinogruppe, in der  $R_4$  bis  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 4-Stellung durch eine  $C_{2-3}$ -Alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe, in der die  $C_{2-3}$ -Alkylgruppe jeweils ab Position 2 durch eine  $(R_4NR_6)$ -,  $R_6O$ -,  $R_6S$ -,  $R_6SO$ - oder  $R_6SO_2$ -Gruppe substituiert ist, wobei  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine durch eine 2-Oxo-morpholino- $C_{1-2}$ -alkylgruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholino- $C_{1-2}$ -alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazinogruppe, in der der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine in 4-Stellung durch eine  $C_{2-3}$ -Alkylgruppe substituierte Piperazinogruppe, in der der  $C_{2-3}$ -Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist,

eine in 1-Stellung durch den Rest  $R_6$ , durch eine  $R_5$ - $C_{1-2}$ -alkyl-,  $R_5$ -CO-,  $R_5$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $(R_4NR_6)$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $R_6O$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $R_6S$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $R_6SO$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $R_6SO_2$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO- oder 2-Oxo-morpholino- $C_{1-2}$ -alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperidinygruppe, wobei  $R_4$  bis  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine in 1-Stellung durch eine  $C_{2-3}$ -Alkylgruppe substituierte Piperidinygruppe, in der der  $C_{2-3}$ -Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine  $(R_4NR_6)$ -,  $R_6O$ -,  $R_6S$ -,  $R_6SO$ -,  $R_6SO_2$ - oder 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist, wobei  $R_4$  und  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine jeweils am Ringstickstoffatom durch den Rest  $R_6$ , durch eine  $R_5$ - $C_{1-2}$ -alkyl-,  $R_5$ -CO-,  $R_5$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $(R_4NR_6)$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $R_6O$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $R_6S$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $R_6SO$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO-,  $R_6SO_2$ - $C_{1-2}$ -alkylen-CO- oder 2-Oxo-morpholino- $C_{1-2}$ -alkylen-CO-Gruppe substituierte Pyrrolidin-3-yl- $NR_4$ -, Piperidin-3-yl- $NR_4$ - oder Piperidin-4-yl- $NR_4$ -Gruppe, in denen  $R_4$  bis  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann, oder

- 78 -

eine jeweils am Ringstickstoffatom durch eine C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Pyrrolidin-3-yl-NR<sub>4</sub>-, Piperidin-3-yl-NR<sub>4</sub>- oder Piperidin-4-yl-NR<sub>4</sub>-Gruppe, in denen der C<sub>2-3</sub>-Alkylteil jeweils ab Position 2 durch eine (R<sub>4</sub>NR<sub>6</sub>)-, R<sub>6</sub>O-, R<sub>6</sub>S-, R<sub>6</sub>SO-, R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>- oder 2-Oxo-morpholinogruppe substituiert ist, wobei R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

bedeuten, deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Stickstoffatom,

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>b</sub> eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> substituiert ist, wobei

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Methylgruppe oder ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom und

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom darstellen,

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methoxy-, Ethoxy-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkoxy-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylmethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, 2-(Cyclobutyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopentyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclohexyloxy)-ethoxy-, 2-(Cyclopropylmethoxy)-ethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuran-2-ylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-ylmethoxy-, Tetrahydropyran-2-ylmethoxy- oder Tetrahydropyran-4-ylmethoxygruppe,



- 79 -

A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine Methylen- oder Ethylengruppe oder, falls B an ein Kohlenstoffatom der Gruppe C gebunden ist, auch eine Bindung,

C eine Piperidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 4-Stellung durch eine -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-, -O-CO-CH<sub>2</sub>-NCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -O-CO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt sind,

eine Piperazinogruppe, in der ein Wasserstoffatom in 3-Stellung zusammen mit dem Wasserstoffatom in 4-Stellung durch eine -CO-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>2</sub>-Brücke ersetzt sind, wobei jeweils das linke Ende der vorstehenden Brücken an die 3-Stellung des Piperazinorings gebunden ist,

eine durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuranylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine Piperidinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholino- oder 2-Oxo-morpholinomethylgruppe substituiert ist, wobei der 2-Oxo-morpholinoteil jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidinogruppe, die in 4-Stellung durch eine CH<sub>3</sub>NR<sub>6</sub>- oder R<sub>6</sub>S-Gruppe substituiert ist, wobei

R<sub>6</sub> eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe darstellt,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuranylmethyl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuranylcarbonylgruppe substituiert ist,

- 80 -

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine geradkettige C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist, wobei der C<sub>2-3</sub>-Alkylteil jeweils endständig durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-ylsulfenylgruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-yl-Gruppe, die in 1-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe substituiert ist, oder

eine Piperidin-4-yl-NCH<sub>3</sub>-Gruppe, die am Ringstickstoffatom durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist, bedeuten,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X ein Stickstoffatom,

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>b</sub> eine 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> substituierte Phenylgruppe, wobei

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Methylgruppe oder ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom und

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom darstellen,

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methoxy-, Ethoxy-, 2-Methoxy-ethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy- oder Tetrahydrofuran-2-ylmethoxygruppe,

A eine 1,2-Vinylengruppe,

B eine Methylengruppe oder, falls B an ein Kohlenstoffatom der Gruppe C gebunden ist, auch eine Bindung,

C eine Piperidinogruppe, in der die beiden Wasserstoffatome in 4-Stellung durch eine  $-\text{CH}_2\text{-O-CO-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-CH}_2-$ ,  $-\text{O-CO-CH}_2\text{-NCH}_3\text{-CH}_2-$  oder  $-\text{O-CO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Brücke}$  ersetzt sind,

eine Piperazinogruppe, in der ein Wasserstoffatom in 3-Stellung zusammen mit dem Wasserstoffatom in 4-Stellung durch eine  $-\text{CO-O-CH}_2\text{-CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{-O-CO-CH}_2-$  Brücke ersetzt sind, wobei jeweils das linke Ende der vorstehenden Brücken an die 3-Stellung des Piperazinorings gebunden ist,

eine durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuranylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine Piperidinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-morpholino- oder 2-Oxo-morpholinomethylgruppe substituiert ist, wobei der 2-Oxo-morpholinoteil jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Piperidinogruppe, die in 4-Stellung durch eine  $\text{CH}_3\text{NR}_6-$  oder  $\text{R}_6\text{S-}$ Gruppe substituiert ist, wobei

$\text{R}_6$  eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe darstellt,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuranylmethyl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuranylcarbonylgruppe substituiert ist,

- 82 -

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine [2-(2-Oxo-tetrahydrofuran-3-ylsulfenyl)ethyl]gruppe substituiert ist,

eine Piperidin-4-yl-Gruppe, die in 1-Stellung durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-Gruppe substituiert ist, oder

eine Piperidin-4-yl-NCH<sub>3</sub>-Gruppe, die am Ringstickstoffatom durch eine 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl- oder 2-Oxo-tetrahydrofuran-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist, bedeuten,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(b) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(c) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-(4-{2-[(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)sulfanyl]-ethyl}-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(d) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-(3-oxo-perhydro-pyrazino-[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(e) (S)-4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-[(5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(f) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-(1-oxo-perhydro-pyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

(g) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{4-[(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)sulfanyl]-piperidin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

sowie deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

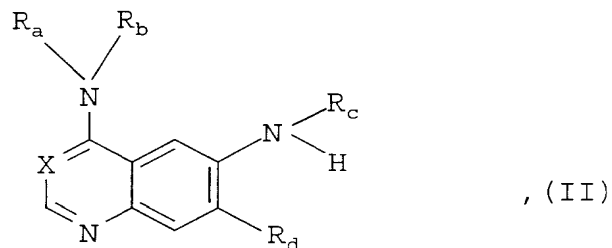
8. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, zur Behandlung von Polypen, von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Gallengänge und -blase sowie der Niere und Haut geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel

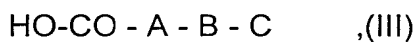
- 84 -



in der

$R_a$  bis  $R_d$  und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind,

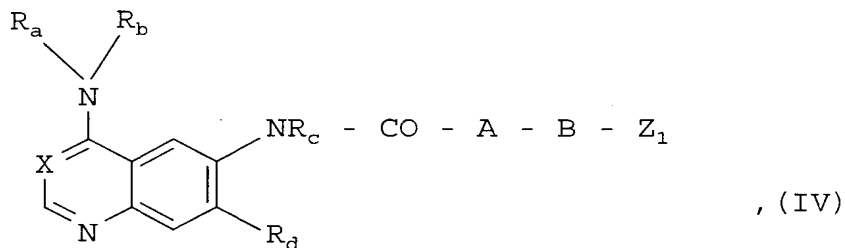
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A bis C wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird

b. eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_d$ , A, B und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und  $Z_1$  eine austauschbare Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

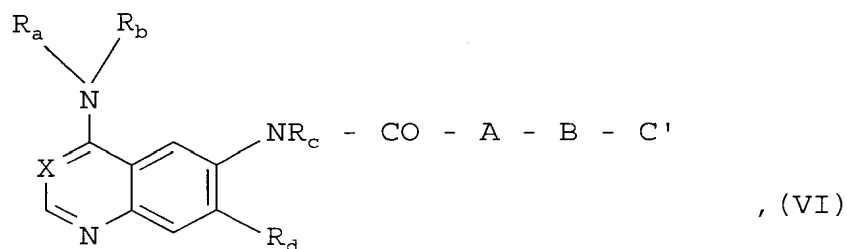
- 85 -

H - G , (V)

in der

G einen der für C in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Rest B verknüpft ist, umgesetzt wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der C eine der für C in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Gruppen darstellt, die eine durch  $R_6$  oder durch eine  $R_5$ -C<sub>1-4</sub>-alkyl-Gruppe substituierte Imino- oder HNR<sub>4</sub>-Gruppe enthält, wobei  $R_4$  bis  $R_6$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_d$ , A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und C' eine der für C in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Gruppen darstellt, die eine entsprechende unsubstituierte Imino- oder HNR<sub>4</sub>-Gruppe enthält, wobei  $R_4$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist, darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z<sub>2</sub> - U , (VII)

in der

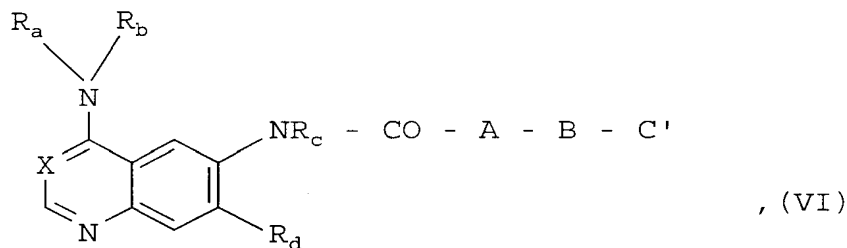
U den Rest  $R_6$  oder eine  $R_5$ - $C_{1-4}$ -alkyl-Gruppe bedeutet, wobei  $R_5$  und  $R_6$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, und

$Z_2$  eine austauschbare Gruppe oder

$Z_2$  zusammen mit einem benachbarten Wasserstoffatom eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung, die mit einer Carbonylgruppe verbunden ist, bedeutet, umgesetzt wird oder

d. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der C eine der für C in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Gruppen darstellt, die eine durch eine  $R_5CO$ -,  $R_5$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $(R_4NR_6)$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6O$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6S$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6SO$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO-,  $R_6SO_2$ - $C_{1-4}$ -alkylen-CO- oder 2-Oxo-morpholino- $C_{1-4}$ -alkylen-CO-Gruppe substituierte Imino- oder  $HNR_1$ -Gruppe enthält, wobei  $R_4$  bis  $R_6$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholinoteil durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$  bis  $R_d$ , A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und  $C'$  eine der für C in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Gruppen darstellt, die eine entsprechende unsubstituierte Imino- oder  $HNR_4$ -Gruppe enthält, wobei  $R_4$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist, darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



- 87 -

HO-CO - W , (VIII)

in der

W den Rest  $R_5$  oder eine  $R_5$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $(R_4NR_6)$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6O$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6S$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6SO$ - $C_{1-4}$ -alkyl-,  $R_6SO_2$ - $C_{1-4}$ -alkyl- oder 2-Oxo-morpholino- $C_{1-4}$ -alkyl-Gruppe darstellt, in denen  $R_4$  bis  $R_6$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und der 2-Oxo-morpholiniteil durch eine oder zwei  $C_{1-2}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, umgesetzt wird und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 01/03694

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/12 C07D405/14 C07D491/10 C07D498/10 A61K31/517  
A61K31/47 C07D498/04 C07D413/14 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 38983 A (WARNER LAMBERT CO ;BRIDGES ALEXANDER JAMES (US); DENNY WILLIAM ALE) 23 October 1997 (1997-10-23) page 43, line 7 - line 14; claims 1,8,64 ---	1-10
Y	WO 99 09016 A (AMERICAN CYANAMID CO) 25 February 1999 (1999-02-25) claims 1,5,22,23 ---	1-10
Y	WO 99 06396 A (BRIDGES ALEXANDER JAMES ;WARNER LAMBERT CO (US)) 11 February 1999 (1999-02-11) page 56, line 9 - line 13; claims 1,54 ---	1-10
Y	WO 00 18740 A (AMERICAN CYANAMID CO) 6 April 2000 (2000-04-06) page 55, line 6 - line 14; claims 1,5 ---	1-10
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 2001

Date of mailing of the international search report

10/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 01/03694

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WO 98 43960 A (AMERICAN CYANAMID CO)  8 October 1998 (1998-10-08)  claims 1,17,23  -----</p>	1-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter:      nal Application No

PCT/EP 01/03694

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9738983      A	23-10-1997	AU      725533 B	12-10-2000
		AU      2446397 A	07-11-1997
		BG      63160 B	31-05-2001
		BG      102811 A	30-11-1999
		BR      9708640 A	03-08-1999
		CA      2249446 A	23-10-1997
		CN      1218456 A	02-06-1999
		CZ      9803244 A	15-09-1999
		EE      9800328 A	15-04-1999
		EP      0892789 A	27-01-1999
		HU      9901207 A	28-07-1999
		JP      2000508657 T	11-07-2000
		NO      984718 A	09-12-1998
		PL      329391 A	29-03-1999
		SK      141798 A	16-05-2000
WO 9909016      A	25-02-1999	AU      8602398 A	08-03-1999
		BR      9811805 A	15-08-2000
		CN      1271349 T	25-10-2000
		EP      1000039 A	17-05-2000
		HU      0002893 A	28-05-2001
		NO      20000487 A	31-03-2000
WO 9906396      A	11-02-1999	AU      8665998 A	22-02-1999
		US      6153617 A	28-11-2000
		ZA      9806729 A	02-02-1999
WO 0018740      A	06-04-2000	AU      6159499 A	17-04-2000
		BR      9914164 A	26-06-2001
		EP      1117649 A	25-07-2001
		NO      20011574 A	28-05-2001
WO 9843960      A	08-10-1998	AU      6877798 A	22-10-1998
		CN      1259125 T	05-07-2000
		EP      0973746 A	26-01-2000
		HU      0002112 A	28-09-2000
		NO      994798 A	24-11-1999
		PL      335999 A	05-06-2000
		SK      135799 A	16-05-2000
		TR      9902946 T	21-03-2000

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/03694

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D405/12 C07D405/14 C07D491/10 C07D498/10 A61K31/517  
A61K31/47 C07D498/04 C07D413/14 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 97 38983 A (WARNER LAMBERT CO ;BRIDGES ALEXANDER JAMES (US); DENNY WILLIAM ALE) 23. Oktober 1997 (1997-10-23) Seite 43, Zeile 7 - Zeile 14; Ansprüche 1,8,64	1-10
Y	WO 99 09016 A (AMERICAN CYANAMID CO) 25. Februar 1999 (1999-02-25) Ansprüche 1,5,22,23	1-10
Y	WO 99 06396 A (BRIDGES ALEXANDER JAMES ;WARNER LAMBERT CO (US)) 11. Februar 1999 (1999-02-11) Seite 56, Zeile 9 - Zeile 13; Ansprüche 1,54	1-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. September 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10/09/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seymour, L

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/03694

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 00 18740 A (AMERICAN CYANAMID CO) 6. April 2000 (2000-04-06) Seite 55, Zeile 6 - Zeile 14; Ansprüche 1,5 ---	1-10
Y	WO 98 43960 A (AMERICAN CYANAMID CO) 8. Oktober 1998 (1998-10-08) Ansprüche 1,17,23 -----	1-10

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/03694

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9738983 A	23-10-1997	AU 725533 B	12-10-2000
		AU 2446397 A	07-11-1997
		BG 63160 B	31-05-2001
		BG 102811 A	30-11-1999
		BR 9708640 A	03-08-1999
		CA 2249446 A	23-10-1997
		CN 1218456 A	02-06-1999
		CZ 9803244 A	15-09-1999
		EE 9800328 A	15-04-1999
		EP 0892789 A	27-01-1999
		HU 9901207 A	28-07-1999
		JP 2000508657 T	11-07-2000
		NO 984718 A	09-12-1998
		PL 329391 A	29-03-1999
		SK 141798 A	16-05-2000
WO 9909016 A	25-02-1999	AU 8602398 A	08-03-1999
		BR 9811805 A	15-08-2000
		CN 1271349 T	25-10-2000
		EP 1000039 A	17-05-2000
		HU 0002893 A	28-05-2001
		NO 20000487 A	31-03-2000
WO 9906396 A	11-02-1999	AU 8665998 A	22-02-1999
		US 6153617 A	28-11-2000
		ZA 9806729 A	02-02-1999
WO 0018740 A	06-04-2000	AU 6159499 A	17-04-2000
		BR 9914164 A	26-06-2001
		EP 1117649 A	25-07-2001
		NO 20011574 A	28-05-2001
WO 9843960 A	08-10-1998	AU 6877798 A	22-10-1998
		CN 1259125 T	05-07-2000
		EP 0973746 A	26-01-2000
		HU 0002112 A	28-09-2000
		NO 994798 A	24-11-1999
		PL 335999 A	05-06-2000
		SK 135799 A	16-05-2000
		TR 9902946 T	21-03-2000